

**Nežádoucí reakce po vakcínách proti choleře, vzteklině a proti  
břišnímu tyfu**

(Kapitola 3: Adverse events following cholera vaccine)

(Kapitola 15: Adverse events following rabies vaccine)

(Kapitola 18: Adverse events following typhoid vaccine)

Supplementary information on vaccine safety.

Part 2: Background rates of adverse events following immunization

Department of vaccines and biologicals

Ženeva 2000

Volně přeložil s vynecháním citací a literatury MUDr. Vladimír Plesník

**Vakcíny proti choleře****Výroba vakcín**

V současnosti jsou k dispozici čtyři typy cholerových vakcín:

1. původní, parenterálně aplikovaná inaktivovaná vakcína, obsahující teplem usmrcenou a fenolem preservovanou směs suspenzí subtypů Inaba a Ogawa *Vibrio cholerae*, serovaru O1. Dnes se již nedoporučuje užívat tuto vakcínu a doporučení SZO k její aplikaci bylo staženo.
2. Dvě nové, orální cholerové vakcíny:
  - inaktivovaná, celovirionová, v níž je *Vibrio cholerae* O1 kombinováno s purifikovanou B subjednotkou cholera toxinu (WC/rBS). Vakcína je složena ze čtyř kmenů inaktivovaných vibrií, včetně teplem usmrcených zárodků klasického subtypu Inaba a subtypu Ogawa, dále formalinem inaktivovaných vibrií El Tor Inaba a formalinem inaktivovaných zárodků klasického subtypu Ogawa. Tato vakcína je licencována v Argentíně, Guatemale, Hondurasu, Nikaragui, Norsku, Peru, Salvadoru a Švédsku.
  - živá, atenuovaná orální vakcína, obsahující geneticky pozměněný kmen 103-HgR *Vibria cholerae*. Tato vakcína je licencována v Argentíně, Filipínách, Kanadě, Peru a ve Švýcarsku. Obsahuje sladidlo aspartam (derivát fenylalaninu). Pufrovací ústoj k neutralizaci dále obsahuje bikarbonát sodný a kyselinu askorbovou.
3. Díky poskytnutí technologie je ve Vietnamu vyráběna varianta celovirionové vakcíny bez B subjednotky. Zdá se být vhodná pro budoucí hromadná očkování.

**Lehké nežádoucí reakce**

Reakce po parenterálně aplikované celovirionové cholerové vakcíně jsou podobné, jen o málo lehčí, jako po celobuněčné tyfově vakcíně. Asi u 50 % očkovaných se objeví zánět a bolest místa vpichu, u 10 – 30 % vznikne horečka a nevolnost. Potíže obvykle trvají 1-3 dny, ač u některých osob dojde za 4-7 dnů k pozdní reakci s bolestmi paže.

Lehké zažívací potíže po očkování byly ve dvojité slepé studii s orální BS/WCV vakcínou, kontrolované placebem, udávány ve stejné frekvenci jak u příjemců vakcíny, tak placeba. Doporučuje se tuto nově licencovanou vakcínu podávat ve dvou dávkách v intervalu dvou týdnů.

V placebem kontrolovaných studiích u severoamerické a evropské populace, kdy podávali licencovanou vakcínu s kmenem CVD 103-HgR v dávce  $5 \times 10^8$  CFU, byl výskyt zažívacích potíží stejně častý v očkovaných i kontrolních skupinách. Také v rozvojových zemích byla

frekvence nežádoucích reakcí stejná u skupiny dostavší placebo, jako u očkovanych dávkou  $5 \times 10^9$  CFU.

Podání živé orální cholerové vakcíny 103-HgR HIV-pozitivním osobám bylo bezpečné a bylo také dobře tolerováno kojenci ve věku tři a více měsíců.

### **Závažné nežádoucí reakce**

Nedoporučuje se nadále užívat původní, parenterálně aplikovanou, inaktivovanou cholerovou vakcínu. Při jejím podávání vznikaly život ohrožující reakce extrémně vzácně, ale byl možný vznik anafylaktických reakcí. Dittmann citoval roku 1992 ojedinělý výskyt neurologických a psychických reakcí. Referoval také o jednom případě Guillain-Barrého syndromu, dále o dvou případech myokarditidy, dvou případech infarktu myokardu a smrtelné anafylaktické reakci, akutním selhání ledvin a o pankreatitidě.

Inaktivované orální vakcíny proti choleře nemají specifické kontraindikace. Nebyla sledována bezpečnost jejich podání těhotným ženám nebo imunosuprimovaným osobám. Vzhledem k tomu, že jsou to inaktivované orální vakcíny, riziko je asi minimální.

Po podání živých orálních vakcín proti choleře nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí reakce.

### **Vakcíny proti vzteklině**

Jsou tři hlavní typy antirabických vakcín:

#### Vakcíny obsahující mozkovou tkáň zvířat

- Vakcíny obsahující fenolem inaktivovaný virus vztekliny, pomnožený na mozku obcí, koz nebo králíků. Obsahuje nervovou tkáň, užívá se v Asii a v Africe.
- Vakcíny s inaktivovaným virem vztekliny, kultivovaným na mozku sajících myšek. Obsahují menší množství myelinu. Užívají se v Jižní Americe.

#### Aviární vakcína

Virus je kultivován na kachních embryích, inaktivován b propiolaktonem a purifikován ultracentrifugací. Tato DEV vakcína se užívá v Evropě.

#### Vakcíny připravované na tkáňových kulturách

- Na lidských fibroblastech je kultivován virus pro výrobu HCDV vakcíny (human diploid cell culture vaccine). Virus je inaktivován b propiolaktonem. Vakcína se užívá v Evropě a v USA
- Na buňkách ledvin křečků se množí virus, který po inaktivaci formalinem slouží k přípravě antirabické vakcíny.
- Virus kultivovaný na kultuře buněk kuřecích embryí se inaktivuje b propiolaktonem a po purifikaci na ultracentrifuze je užit k výrobě vakcíny PCEC (purified chick embryo cells culture vaccine). V USA byla tato vakcína licencována od října 1997.
- PVRV (purified Vero rabies vaccine) obsahuje virus pomnožený na Vero buňkách, inaktivovaný b propiolaktonem a purifikovaný na ultracentrifuze.
- Adsorbovaná rabická vakcína (RVA) využívá kmen Kissling rabického viru, který je adaptován na diploidní buňky plicních fibroblastů, získávaných z fétů opic Macaccus rhesus. Virus je inaktivován b propiolaktonem, vakcína obsahuje jako adjuvans fosforečnan hlinitý.

## Lehké nežádoucí reakce

### A. Vakcíny obsahující nervovou tkáň

#### - Systémové reakce:

V průběhu série dávek vakcín, nebo po ní, se může objevit řada potíží v podobě horečky, bolesti hlavy, nespavosti, palpitací a průjmu. Senzibilizace na bílkoviny přítomné ve starém typu vakcín mohou vést k náhlému, šoku podobnému kolapsu, který se objevil obvykle ke konci série injekcí.

#### - Lokální reakce:

Zhruba po 7 – 10 dnech od začátku očkování mohou se objevit erytematózní skvrny. Léze vznikají na kůži za několik hodin po injekci a mizí za 6-8 hodin, aby se opět objevily po následující dávce vakcíny.

### B. Vakcíny obsahující virus pomnožený na tkáňových kulturách

Tyto vakcíny jsou užívány často pro dobrou snášenlivost, byť hlášená frekvence nežádoucích reakcí na primární imunizaci závisí na způsobu sledování. Ve velké studii bezpečnosti a imunogenity antirabické vakcíny s virem kultivovaným na lidských diploidních buňkách, byly u více než 1770 dobrovolníků – amerických studentů veterinářství – hlášeny tyto reakce:

- výrazná bolest paže u 15-25 % očkovaných,
- bolest hlavy u 5-8 % očkovaných,
- nevěle, nausea nebo obojí u 2-5 % očkovaných,
- alergický otok u 0,1 % očkovaných.

Při postexpoziční imunizaci mělo 21 % očkovaných lokální reakce, 3,6 % mělo horečku, 7 % mělo bolesti hlavy a 5 % nauseu. Nejčastější lokální reakcí byl erytém, bolest a otok místa vpichu. Ve srovnávací studii vakcín HDCV a PVRV u 144 dobrovolníků nedošlo po žádné vakcíně k závažné nežádoucí reakci, ač někteří očkovaní hlásili zarudnutí, otok nebo bolest v místě vpichu a výjimečně také horečku.

Alergické reakce byly hlášeny hlavně po bústř dávkách. Jejich celková incidence byla 11 na 10.000 očkovaných (0,11 %), ale po opakovaných dávkách stoupala na 6 %. Antigenem vyvolávajícím reakce byl lidský albumin, užívaný jako stabilizátor vakcíny a b propiolakton, užitý k inaktivaci viru. Beta propiolakton zvyšuje schopnost albuminu tvořit komplexy. Respirační reakce byly lehké, nevznikly žádné fatální reakce. K terapii těchto reakcí bylo úspěšně užito adrenalinu, antihistaminik a zřídka steroidů. Reakce vymizely během 2-3 dnů.

## Závažné nežádoucí reakce

### A. Po vakcínách obsahujících nervovou tkáň

#### Těžké až smrtelné reakce

U osob očkovaných těmito vakcínami může dojít k těžké až smrtelné reakci. Reakce jsou dvojí: (1) *laboratorní vzteklina* se už dnes neobjevuje. Byla vyvolávána živým „fixním virem“, obsaženým v původní vakcíně Pastéra, a (2) *neuroparalytická příhoda*, představující největší riziko při očkování proti vzteklině. Všechny typy vakcín, které obsahují nervové tkáň dospělých savců mají podobnou schopnost způsobit neuroparalytickou reakci. Ta zpravidla vznikne mezi 13. a 15. dnem imunizace a může se projevit jako:

- a) Landryho obrna, při níž se u očkovaného rychle rozvíjí horečnatý stav, provázený bolestmi v zádech. Nastupují chabé obrny končetin, během jediného dne může dojít k paralýze paží. Pak obrny postupují na tvář, jazyk a další svaly. Letalita dosahuje asi 30 %. U zbylých 70 % postižených dochází obvykle k rychlému ústupu potíží.

- b) Dorsolumbární obrna je lehčí forma než Landryho obrna a je nejčastějším projevem neuroparalytické příhody. Klinické příznaky odpovídají vzniku dorsolumbární myelitidy. Pacient může mít horečky a cítit se slabým, má obrnu dolních končetin, sníženou citlivost a poruchu svěračů. Letalita této formy nepřevyšuje 5 %.
- c) Neuritída, při níž může mít pacient horečku a obvykle krátkodobé příznaky obrn nervů lícního, okulomotorického, glosfaryngeálního nebo n.vagus.

Neuroparalytické příhody vyvolává alergická „encefalomyelitída“, daná senzibilizací na myelinový protein z nervových tkání dospělých savců. Incidence těchto příhod kolísá od 0,001 % do 0,44 % a je podstatně nižší u osob očkovaných DEV vakcínou, než u osob očkovaných pečlivě vyráběnou vakcínou z mozku novorozeneých hlodavců.

### B. Po tkáňových vakcínách

Neurologické reakce:

Mezi miliony osob, očkovaných vakcínami připravenými na lidských diploidních buňkách, došlo k 5 onemocněním CNS, včetně krátce trvajícího syndromu Guillain-Barrého. Tento počet je však příliš malý na to, aby mohl souviset s očkováním, neboť obvyklá incidence takových onemocnění je kolem jednoho případu na 100 000 osob a rok. Nízká incidence neurologických reakcí po vakcínách, připravovaných na lidských diploidních buňkách, lépe vynikne při srovnání výskytu neurologických komplikací po vakcíně s nervovou tkání (1 na 1600 očkovaných), po vakcíně z mozku sajících myšek (1 na 8000) a po vakcíně z kachních embryí (1 na 32 000 očkovaných).

## Vakcíny proti břišnímu tyfu

V současnosti se vyrábí několik tyfových vakcí:

- orální, živá, atenuovaná vakcína, dodávaná v podobě tekutiny nebo enterosolventních kapslí, obsahující mutantu Ty21a kmene *Salmonella typhi*
- nově licencovaná vakcína k parenterální aplikaci, která je roztokem Vi antigenu připraveným z kapsulárních polysacharidů (ViCPS) kmene TY2 *S. typhi*. V jedné dávce je 25 µg polysacharidu.
- po řadu let široce užívaná parenterální vakcíny obsahující teplem a fenolem usmrcené zárodky břišního tyfu.
- acetonem inaktivovaná, parenterální vakcína.

### Lehké nežádoucí reakce

#### Po vakcíně s Ty 21a

Tato vakcína vyvolává méně nežádoucích reakcí než jiné parenterálně aplikované vakcíny, včetně ViCPS. Ve studiích na dobrovolnících a v terénních studiích s orální, živou atenuovanou Ty 21a vakcínou, byly nežádoucí reakce řídké a spočívaly v bolesti břicha, nevolnosti, zvracení, horečky, bolesti hlavy a raše nebo kopřivky.

Podle tří dvojité slepých, placebem kontrolovaných studií, založených na aktivní surveilanci reaktogenity Ty 21a u dospělých a dětí z Chile a z Indonésie nebyl výskyt nežádoucích reakcí jakéhokoliv druhu u očkovaných signifikantně vyšší než ve skupině s placebem. Podávány byly tři dávky Ty 21a v enterosolventních kapslích, spolu s mlékem a NaHCO<sub>2</sub>, nebo v suspensi pufrovací ústoje (Levine, 1999). Do tří studií bylo přijato celkem 868 osob očkovaných vakcínou v kapslích, 333 osob očkovaných tekutou suspensí vakcíny a do kontrolních skupin s placebem celkem 1085 osob.

Průjem po vakcíně podávané v kapslích mělo 1,2 – 3,9 % očkovaných, po tekuté vakcíně mělo 3,8 % očkovaných, po placebo 1,1 – 5,5 % osob.

Zvracení po vakcíně v kapslích mělo 0,5 – 1,0 % očkovaných, po tekuté vakcíně 1,5 % očkovaných, po placebo 0,3 – 11,0 % osob.

Horečka po vakcíně v kapslích se objevila u 0,5 – 1,7 % očkovaných, po tekuté vakcíně u 3,5 % očkovaných, po placebo u 0,6 – 4,8 % osob.

Raš po vakcíně v kapslích mělo 0,3 - 0,5 % očkovaných, po tekuté vakcíně 0,4 % očkovaných a po placebo 1,2 % osob.

Ve velké terénní studii s Ty 21a u 555 000 školáků z Čile, 32 000 školáků z Egypta a 20.000 osob ve věku od tří let do dospělosti z Indonésie neprokázala pasivní surveillance nežádoucí postvakcinační reakce.

### Vakcína ViCPS

V několika studiích došlo po aplikaci vakcíny ViCPS k horečkám (u 0 – 1 % očkovaných), k bolesti hlavy (1,5 – 3 % očkovaných) a k zarudnutí nebo zduření místa vpichu >1 cm (u 7 % očkovaných). V Nepálu vyvolala ViCPS vakcína méně případů horečky a celkových reakcí než vzniklo v kontrolní skupině osob očkovaných 23-valentní pneumokokovou vakcínou. Mezi školáky v Jižní Africe způsobila ViCPS vakcína méně případů erytému a zduření než bivalentní meningokoková vakcína, aplikovaná kontrolní skupině. Při přímém porovnání vedla aplikace ViCPS k sotva polovičnímu výskytu nežádoucích reakcí, pozorovaných po parenterálním podání celobuněčné inaktivované vakcíny, nejspíše proto, že ViCPS obsahuje jen zanedbatelné množství bakteriálních polysacharidů.

### Parenterálně podávané inaktivované vakcíny

Inaktivované, parenterálně podávané vakcíny, vyvolávají závažné celkové i lokální reakce včetně horeček (u 6,7 – 29 % očkovaných), bolesti hlavy (u 9 – 10 % očkovaných) a velké bolesti a/nebo otoku místa vpichu (u 3 – 33 % očkovaných). Do práce nebo do školy nepřišlo pro postvakcinační reakce 21 – 23 % očkovaných.

Vakcína	Horečky	Bolesti hlavy	Lokální reakce
Ty21a	0 – 5 %	0 – 5 %	nehodí se
Vi CPS	0 – 1 %	1,5 – 3 %	Erytém nebo zduření >1 cm u 7 %
Inaktivovaná podaná parenterálně	6,7 – 24 %	9 – 10 %	Velká bolest nebo otok u 3 – 35 %

### **Závažné nežádoucí reakce**

Po parenterální aplikaci inaktivovaných tyfových vakcín byly sporadicky hlášeny případy hypotenze, bolesti v zádech a šoku. Jen velice zřídka byly hlášeny závažnější reakce, přičítané těmto vakcínám. Patřily mezi ně trombocytopenická purpura, akutní onemocnění ledvin, dermatomyositis, apendicitis, erythema nodosum, roztroušená skleróza a syndromy vysoké horečky, těžké nevolnosti a toxémie. Bylo také hlášeno náhlé úmrtí po současném očkování proti tyfu a choleře. Po aplikaci vakcín s Ty21a, nebo Vi CPS, nikdy nebyla hlášena závažná reakce.

### **Poznámka:**

**Tímto SMD končí překlady materiálu SZO o nežádoucích postvakcinačních reakcích který v originálu ještě zahrnuje reakce po podání vakcín proti Japonské encefalitidě , Lymeské nemoci a rotavirům, dále po suplementaci vitamínem A. Text je uložen na odd. epidemiologie KHS Ostrava.**

